

# Johannesurt og depresjon

*-en litteraturstudie*

Skrevet av Noreen Yahya  
Veileder Finn Olav Levy



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2013

# **INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>Forord</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>3</b>
<b>Innledning</b>	<b>4</b>
<b>Søkestrategi</b>	<b>4</b>
<b>1.0 Legemidler, naturlegemidler, plantebaserte legemidler</b>	<b>5</b>
<b>DEL 1</b>	
<b>2.0 Depresjon</b>	<b>6</b>
• Definisjon	6
• Epidemiologi	6
• Etiologi	6
• Klassifikasjon	7
• Diagnostikk	9
• Behandling	10
<b>3.0 Medikamentell behandling/syntetiske midler</b>	<b>12</b>
<b>4.0 Johannesurt / Hypericum Perforatum L / St. John's wort</b>	<b>15</b>
<b>5.0 Begrepsavklaring</b>	<b>17</b>
<b>6.0 Kliniske studier</b>	<b>18</b>
• Diskusjon	24
<b>DEL 2</b>	
<b>7.0 Interaksjoner</b>	<b>26</b>
• Farmakodynamikk	26
• Farmakokinetikk	26
• Cytokrom P450-systemet	26
<b>8.0 Interaksjoner ved bruk av Johannesurt - mekanisme</b>	<b>27</b>
• Klinisk implikasjon	27
• Konklusjon	28
<b>9.0 Oppsummering / konklusjon</b>	<b>28</b>
• Behov for mer kunnskap, hva kan jeg som lege/stud.med gjøre?	29
<b>Litteratur</b>	<b>30</b>

## FORORD

Jeg vil på begynnelsen benytte muligheten til å takke min veileder Finn Olav Levy, for masse hjelp og støtte i arbeidet med denne oppgaven.

## ABSTRACT

**Background:** According to WHO the burden of depression is on the rise globally. At its worst depression can lead to suicide, it is estimated that suicide leads to 1 million deaths every year. Treatment for depression may include psychosocial support and/or antidepressant medications. Many of the antidepressants are however associated with many serious adverse effects.

**Objective:** This is a literature study looking at the use of *Hypericum perforatum* - a herbal extract - for treatment of depression. How does this herbal extract work in the treatment of depression compared to placebo and SSRI and what about the adverse effects? And what is the mechanism for the interactions it can have and what are the clinical implications?

**Methods:** The literature was obtained mainly from PubMed, McMaster Plus, UpToDate and Cochrane. Keywords that were used were: depression AND St. John's wort, depression AND hypericum, depression AND hyperforin, St. John's wort AND cytochrome, hypericum AND interactions.

**Results:** The effects of *Hypericum perforatum* in treatment of depression seem to be poorly documented. Some studies show that it is as effective as SSRI in the treatment of mild, moderate and severe depression; some studies show however that it was not more effective than placebo. All the studies however agreed that there is very little adverse effects from the use of *Hypericum perforatum* and it is well tolerated.

Regarding interactions, *Hypericum perforatum* seems to induce CYP3A4 and P-glycoprotein drug transporter and concomitant use of medications that are metabolized via both of these systems are contraindicated. As a clinician it is therefore important to be well aware of the many interactions *Hypericum perforatum* can have with other drugs and use of interaksjoner.no is advised when patients are taking this drug.

## SAMMENDRAG:

**Bakgrunn:** I følge WHO vil den samlede belastning forårsaket av depresjon øke over de neste årene på verdensbasis. Over halvparten av de som begår selvmord har forut for dette lidd av klinisk depresjon og WHO anslår at selvmord fører til nærmere 1 million dødsfall hvert år. Behandlingen for depresjon innebærer generell rådgivning, strukturert psykologisk behandling og ofte tilleggsbehandling med antidepressiva. Mange av disse antidepressiva er imidlertid forbundet med mange bivirkninger.

**Mål:** Dette er en litteraturstudie som har sett på bruken av *Hypericum perforatum*, også kalt Johannesurt - et planteekstrakt, i behandling av depresjon. Hvordan måler denne seg opp mot velkjente antidepressiva som SSRI, er den signifikant mer effektiv enn placebo? Hvordan er

dens bivirkningsprofil? Hva er mekanismen bak interaksjoner ved bruk av Johannesurt og hvilken betydning har det i klinikken?

**Metode:** Kunnskapsgrunnlaget ble hentet fra PubMed, McMaster Plus, UpToDate og Cochrane. Søkeordene var: depression AND St. John's wort, depression AND hypericum, depression AND hyperforin, St. Johns wort AND cytochrome, hypericum AND interactions.

**Resultat:** Effekten av Johannesurt ved depresjon synes å være dårlig dokumentert. Noen studier viser en effekt tilsvarende SSRI ved både mild, moderat og alvorlig depresjon, mens andre studier viser at Johannesurt ikke var bedre enn placebo. Det studiene synes å enes om er bivirkningsprofilen. Johannesurt er et preparat som ble godt tolerert med få bivirkninger. I forhold til interaksjoner viser studier at Johannesurt induserer cytokrom P450(CYP) 3A4-systemet og P-glykoprotein transportsystem i tarmen. Johannesurt kan altså interagere med legemidler som er substrat for både CYP3A4 og P-glykoprotein samtidig. Som kliniker er det viktig å være oppmerksom på de mange interaksjonene Johannesurt kan ha med andre legemidler. Hvis pasienten bruker Johannesurt er det derfor tilrådelig å aktivt sjekke for interaksjoner på nettsiden interaksjoner.no.

## INNLEDNING

Formålet med første del av denne oppgaven er å se på Johannesurt og dens virkning ved depresjon. Hvordan måler Johannesurt seg opp mot andre kjente antidepressiva, hvor trygg er den i bruk, hvordan er dens bivirkningsprofil? Jeg har valgt å besvare disse spørsmålene ved å se på randomisert kontrollerte studier (RCT) som har målt effekten av dette medikamentet mot placebo og/eller SSRI (selektive serotonin- reopptaks-hemmere).

I andre del av oppgaven har jeg prøvd å se på hva som ligger bak mekanismen til interaksjoner mellom Johannesurt og andre medikamenter. Hvilken betydning har det for pasienten, hvilke medisiner vil være kontraindisert? Dette har jeg valgt å besvare ved å studere oppsummeringsartikler på dette temaet.

## SØKESTRATEGI.

Jeg søkte på PubMed, Cochrane, McMaster Plus og UpToDate.

Søk etter gode artikler på PubMed begynte allerede i mars 2010 og fortsatte videre frem til juni 2011. Søkestrategien var St. John's wort and depression, hypericum and depression, dette genererte over 200 studier. Jeg begrenset søket til kun kliniske studier, og kun til randomiserte dobbeltblindete studier.

Det var vanskelig å finne god oppsummerende forskning. Jeg søkte også på McMaster PLUS og fant gode retningslinjer på UpToDate. Jeg så på de studiene de bygde sine retningslinjer på og valgte å inkludere noen av disse i min oppgave.

## 1.0 LEGEMIDLER, NATURLEGEMIDLER, PLANTEBASERTE LEGEMIDLER

Statens legemiddelverk (etat under Helse- og Omsorgsdepartementet) har ansvaret for at legemidler brukt i Norge er trygge, har ønsket virkning og har god kvalitet. Statens legemiddelverk forvalter regelverk knyttet til både legemidler, plantebaserte legemidler og naturlegemidler.

**Et legemiddel:** Er et preparat som må godkjennes av Statens legemiddelverk. Dette omfatter kort sagt produkter som kan brukes til å forebygge eller behandle sykdom, eller som påstås å virke på denne måten [1]. Legemiddelovens definisjon lyder: ”stoffer, droger og preparater som er bestemt til eller utgis for å brukes til å forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter, påvirke fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr, eller til ved innvortes eller utvortes bruk å påvise sykdom” [2].

Legemidlene er underlagt en streng vitenskapelig kontroll med hensyn til kvalitet, sikkerhet og effekt, et legemiddel må ha gyldig markedsføringstillatelse fra Statens legemiddelverk for å kunne selges i Norge.

**Plantebasert legemiddel:** Har ett eller flere virkestoffer som består av plantemateriale.

Vi skiller mellom to grupper her:

1)Veletablert plantebasert legemiddel: For at et legemiddel kan markedsføres som et veletablert plantebasert legemiddel, kreves det at virkestoffet eller den plantebaserte tilberedningen har hatt minst 10 års veletablert medisinsk bruk innen EØS-området og tilfredsstiller krav til dokumentasjon for sikkerhet, effekt og kvalitet.

*Johannesurt klassifiseres som et plantebasert legemiddel.*

2)Tradisjonelle plantebaserte legemidler: Er legemidler som inneholder virkestoff eller plantebaserte tilberedninger hvor det kan dokumenteres at virkestoffet har vært anvendt til samme formål i minst 15 år innen EØS-området/30 år i verden forut for søknad. Med hensyn til dokumentasjon, skiller disse seg fra ovennevnte gruppe ved at krav til dokumentasjon av effekt er mindre.

**Naturlegemidler:** Klassifiseres som legemidler hvor virkestoffene har et naturlig utspring. Virkestoffene kan være et mineral, salt, del av et dyr, bakteriekultur eller en plantedel - som ikke omfattes av definisjonen av plantebasert legemiddel. I henhold til informasjon på Statens legemiddelverkets nettside finnes det pr. i dag ingen slike naturlegemidler på markedet i Norge. I Sverige har fiskeoljeprodukter og melkesyrebakterier fått markedsføringstillatelse som naturlegemiddel.

**Europeiske fellesskapsmonografier:** For å forenkle prosessen med godkjenning av plantebaserte legemidler i Europa, utarbeides det såkalte europeiske fellesskapsmonografier for plantebaserte legemidler og en «Fellesskapsliste» for tradisjonelle plantebaserte legemidler [3]. I dette arbeidet studeres den tilgjengelige litteraturen og man kartlegger bruken av legemidlet. Fellesskapsmonografiene er strukturert som preparatomtaler hvor indikasjon, dosering, bivirkninger, interaksjoner og forsiktighetsregler fremgår. Disse kan finnes på hjemmesidene til det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

# DEL 1

## 2.0. DEPRESJON

Andelen voksne som på et gitt tidspunkt er syke i Norge anslås til 3-5 % [4]. WHO anslår at den samlede belastning forårsaket av depresjon vil øke, på verdensbasis i 2020 vil dette være den nest viktigste årsak til sykdomsbelastning for begge kjønn, med hjerte- og karsykdommer på topp [5]. Over halvparten av de som begår selvmord, har forut for dette lidd av klinisk depresjon. I tillegg til at depresjon fører til stor menneskelig lidelse, innebærer sykdommen store utgifter for samfunnet i form av sykefravær og invaliditet [6]. I Norge er behandlingsutgiftene beregnet til ca. 1,5 milliarder kroner årlig [4].

### 2.1 Definisjon

Depresjon karakteriseres ved nedtrykthet, nedsatt stemningsleie, manglende interesse for andre mennesker og mangel på energi. Pasienten ser mørkt på alt og finner ikke glede i noe. I tillegg preges bildet av svekket selvfølelse, urimelige selvbebreidelser og skyldfølelse. Pasienten tenker ofte på døden, andres eller egen, og selvmord overveies. Søvn er gjerne forstyrret på en karakteristisk måte, det kan være innsovningsvansker, avbrutt søvn eller tidlig morgenoppvåkning. Noen pasienter mister appetitten, mens hos enkelte ses det fedme på grunn av trøstespising. Kognitive symptomer består av påvirkning av hukommelsen samt nedsatt konsentrasjonsevne, noe som bidrar til at pasienten er ute av stand til å fungere i arbeid [6]. Det kliniske bildet kan dog vise betydelig grad av individuell variasjon [7].

### 2.2 Epidemiologi

Punktprevalensen anslås til 3-5 % i flere befolkningsundersøkelser [4]. I en studie gjennomført av Kringlen m.fl. i 2001 [8] i Oslo fant man 12 måneders prevalens av alvorlig depresjon på 4,1 % for menn og 9,7 % for kvinner. Livstidsprevalensen var ca. 9,9 % for menn og 24,0 % for kvinner. Siden insidensen er relativt lav, skyldes den store forekomsten av depresjon i første omgang lang varighet.

Forklaringen på den økte forekomsten av depresjon blant kvinner forklares med både biologiske og sosiale modeller. Biologiske faktorer inkluderer menstruasjonssyklus, svangerskap, fødsel og menopause. Sosiale forklaringer inkluderer kjønnsroller og dobbeltarbeidende kvinner. Den tradisjonelle kvinners rollen med passivitet, mye tenkning og grubling og hjelpeløshet kan nok disponere for depresjon.

Depresjon finnes mye hyppigere i byene enn på landet og synes i økende grad å ramme unge mennesker. Bakgrunnen for dette kan være de sosiale endringene de vestlige samfunn har gått gjennom de siste tiår. Dårligere sosialt nettverk, familieoppløsning og økende alkoholkonsum er faktorer som trolig alle spiller inn.

### 2.3 Etiologi

#### 2.3.1 Arv:

Undersøkelser som er gjort på dette feltet taler for en arvelig komponent, men det er ingen enighet om arvegangen ved affektive lidelser. Mest sannsynlig er det snakk om flere gener som på en additiv måte bidrar til disposisjon for depresjon. Genene disponerer ikke bare for depresjon, men påvirker også vår sensitivitet for depressogene virkninger.

#### 2.3.2 Miljø:

En del studier har vist at barn som har vokst opp i et ukjærlig og kritisk miljø har større risiko for senere utvikling av depresjon. En alminnelig klinisk erfaring er at mange pasienter med

depresjon har hatt en vanskelig livssituasjon over lengre tid, og det gjør personen sårbar for nye påkjenninger. Slike påkjenninger kan være tap av nær person, samlivsbrudd, arbeidsløshet, somatisk sykdom. Av sosiale forhold er det vist at personer som mangler et godt sosialt nettverk eller noen å betro seg til var mer disponerte for depresjon. I lavere sosiale lag var andelen som slet med depresjon nesten dobbelt så høy som i høyere sosiale lag [8]. Grunnen til dette er at folk i lavere sosiale lag kanskje ikke har en sikker arbeidssituasjon, føler seg maktesløse og har hatt flere negative opplevelser enn folk i høyere sosiale lag.

#### 2.3.3 Serotonin, 5-HT (5-hydroksytryptamin):

Cellekjernene for serotoninerge nevroner finnes i raphe-kjernene i hjernebarken.

5-HIAA ("5-hydroxyindole acetic acid") er nedbrytningsproduktet av serotonin. Mengden av dette i spinalvæske brukes ofte som et indirekte mål på serotoninomsetningen i hjernen.

Måling av serotonin og 5-HIAA hos deprimerte pasienter som har begått selvmord har vist lave verdier. I noen av tilfellene har man samtidig sett økt mengde postsynaptiske 5-HT-reseptorer i hjernebarken, økningen av reseptorene kan være et resultat av kompensering for lavt nivå av tilgjengelig serotonin. Disse funnene har ledet til en hypotese om at det foreligger en reduksjon i serotonin hos deprimerte, men dette er kun en antagelse og man har ikke sikkert kunne vise at dette alltid er tilfellet. Bildet er nok mer sammensatt enn som så.

#### 2.3.4 Noradrenalin:

Noradrenerge nevroner har cellekjerner i locus coeruleus. Som med det serotoninerge systemet er det flere undersøkelser som tyder på at det noradrenerge systemet kan være involvert i affektive lidelser. Noradrenalinfunksjonen er økt ved alvorlig depresjon, men nedsatt i hjernen.

#### 2.3.5 Dopamin:

Dopamin er mye studert ved schizofreni og mindre ved depresjon. Dopaminmetabolitten homovanilinsyre (HVA) har vist seg å være nedsatt hos medikamentfrie deprimerte pasienter [8].

#### 2.3.6 Billeddiagnostiske undersøkelser:

Ved CT og MR har man funnet forstørrede laterale hjerneventrikler, spesielt blant eldre pasienter med depresjon. Ved SPECT og PET-undersøkelser har man ved noen undersøkelser sett nedsatt blodgjennomstrømning i den dorsolaterale prefrontale cortex, singulære cortex og i enkelte områder i basalgangliene [8].

### **2.4 Klassifikasjon**

ICD-10 og DSM-IV: I Norge og i mange andre europeiske land brukes ICD-10 for å diagnostisere depressive lidelser, denne er utarbeidet av WHO. Klassifikasjonen er inspirert av DSM-IV utgitt av den amerikanske psykiaterforeningen. I de amerikanske studiene, som jeg skal se på senere i denne oppgaven, benyttes DSM-IV.

Jeg vil i denne oppgaven kun gjengi klassifikasjon av depresjon slik den er gjengitt i ICD-10.

#### 2.4.1 (F32.) Depressiv enkeltepisode:

Diagnostiske kriterier for ICD-10-klassifikasjon av depressiv enkeltepisode uten psykotiske symptomer [6, 8].

- A. Generelle kriterier: Varighet minst 2 uker, ingen tidligere episode med hypomani, mani eller blandingstilstand. Organisk etiologi kan utelukkes.
- B. Minst to av følgende kjernesymptomer er oppfylt:
  - 1. Nedtrykthet (depressivt stemningsleie)

2. Interesse- eller gledeløshet
  3. Nedsatt energi eller økt tretthet (reduert aktivitet).
- C. Minst to (fire eller fem) av følgende depressive tilleggssymptomer:
- a. redusert konsentrasjon og oppmerksomhet
  - b. redusert selvfølelse og selvtillit
  - c. skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse
  - d. triste og pessimistiske tanker om fremtiden
  - e. planer om, eller utføring av selvskade eller selvmord
  - f. søvnforstyrrelser
  - g. redusert appetitt
- D. Ingen hallusinasjoner, vrangforestillinger eller depressiv stupor.

Ut fra dette kan vi dermed skille mellom mild, moderat og alvorlig grad av depressiv enkeltepisode:

- *Mild depressiv episode (F32.0):*  $A + 2B + 2C$

De generelle kriteriene er oppfylt, minst to av kjernesymptomene på depresjon + minst to av tilleggssymptomene.

Personer med mild depressiv episode er bekymret over symptomene, har problemer med daglige aktiviteter men slutter ikke helt å fungere.

- *Moderat depressiv episode (F32.1):*  $A + 2B + 4C$ .

De generelle kriteriene er oppfylt, minst to av kjernesymptomene på depresjon + minst tre (helst fire) av tilleggssymptomene.

Personen vil ha betydelige problemer med å fortsette sine daglige og sosiale aktiviteter.

- *Alvorlig depressiv episode (F32.2):*  $A + 3B + 4C$

De generelle kriteriene er oppfylt, alle tre kjernesymptomene på depresjon + minst fire av tilleggssymptomene.

Personen viser betydelig bekymring eller agitasjon. Det er en klar fare for selvmord.

#### 2.4.2. (F33.) Tilbakevendende depressiv lidelse:

Karakterisert ved gjentatte episoder med depresjon, uten tidligere uavhengige episoder med hevet stemningsleie. Individuelle episoder varer gjerne fra 3 til 12 måneder, det oppnås vanligvis full remisjon mellom episodene, men et mindretall utvikler vedvarende depresjon. Belastende hendelser vil kunne fremskynde disse episodene.

Tilbakevendende depressiv lidelse underinndeles først ved å spesifisere nåværende episodetype og deretter typen som dominerer i alle episodene - hvis slik informasjon er tilgjengelig.

Minst to episoder bør ha vedvart i minst to uker og bør være atskilt av flere måneder uten betydelige stemningsforstyrrelser.



## **2.5 Diagnostikk**

Selve diagnosen stilles på bakgrunn av samtale samt kartleggingsskjema.

### **2.5.1 Identifisering:**

I henhold til "Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten" [9] sies det at man ved samtalen bør stille minst to spørsmål angående humør og interesser:

- 1) "Har du de siste par uker kjent deg nedfor, deprimeret og ofte følt at alt var håpløst?"
- 2) "Har du de siste par uker ofte følt at du ikke interesserer deg for eller gleder deg over det du gjør?"

Disse spørsmålene kan hjelpe legen til å identifisere pasienter med depressiv lidelse.

Retningslinjene spesifiserer at man bør få oversikt over pasientens aktuelle situasjon, funksjonsnivå, sosiale, yrkesmessige og materielle vansker, evt. tidligere tilfeller av depresjon, psykiske lidelser i familien, og somatiske og andre psykiske lidelser eller rusmisbruk hos pasienten.

### **2.5.2 Selvmordsrisiko:**

Da den deprimerede ofte er opptatt av tanker om døden, er det viktig at man direkte spør om pasienten har selvmordstanker og/eller selvmordsplaner, og om pasienten har forsøkt å ta sitt eget liv tidligere. Hvis ja på noen av spørsmålene skal pasienten henvises psykisk helsevern umiddelbart. I følge WHO er selvmord årsak til nær 1 million dødsfall hvert år [43].

### **2.5.3 MADRS:**

For vurdering av depresjonsnivå anbefales bruk av standardiserte skjemaer som for eksempel MADRS [4].

MADRS brukes til å si noe om omfang og intensitet av depresjonssymptomer. Man spør om 10 forskjellige emner, hvert av emnene er gradert fra 0 til 6 poeng, (0 normalt, 6 patologisk). Selve skjemaet ligger lett tilgjengelig på nettet [10].

MADRS innebærer

- Ytre tegn på tristhet
- Rapportert tristhet
- Indre spenning
- Nedsatt nattesøvn
- Nedsatt appetitt
- Konsentrasjonsvansker
- Initiativløshet
- Svekkete følelsesmessige reaksjoner
- Depressivt tankeinnhold
- Selvmordstanker.

Poengene summeres og gir en MADRS-score.

0 - 12 poeng: Ingen depresjon.

13 - 19 poeng: Lett depresjon.

20 - 34 poeng: Moderat depresjon.

> 35 poeng: Alvorlig depresjon. [4].

I tillegg til MADRS finnes det en rekke andre diagnostiske verktøy som kan brukes til å følge med på utviklingen av depresjon.

#### 2.5.4 Differensialdiagnoser:

Mange somatiske sykdommer har symptomer som kan lede oss til tanken på at dette dreier seg om depresjon. Depresjoner kan ikke minst opptre sekundært til somatiske sykdommer, f.eks. hjerte-/karsykdommer og til behandlingen av disse. Det er viktig at man er grundig og utelukker en organisk årsak til pasientens symptomer [4].

Aktuelle differensialdiagnoser vil være:

- Kreft, infeksjon, blodsykdommer, diabetes eller andre endokrine sykdommer
- Andre psykiske lidelser som schizofreni, angst, demens
- Rus
- Medikamentbivirkninger
- PTSD (posttraumatisk stresslidelse)

Det er påkrevd å gjøre en grundig somatisk undersøkelse samt ta relevante prøver som Hb, CRP, glukose, HbA1c, vitamin B<sub>12</sub>, ALAT, kreatinin, folat, Na, K, Ca, TSH, FT4, ferritin, før diagnosen depresjon settes [4].

### **2.6 Behandling i henhold til de nasjonale retningslinjene:**

- Mild til moderat depresjon:

Førstevalget er rådgivning og psykologisk intervensjon.

Hvis man ikke kommer i mål med disse tiltakene, vil medikamentell behandling være aktuelt.

- Moderat til alvorlig depresjon:

Ved første forekomst av alvorlig depresjon bør man vurdere kombinasjon av antidepressiva samt strukturert psykologisk behandling.

### **Behandlingsmåter ved depresjon:**

#### 2.6.1. Rådgivning:

Rådgivning er et tiltak som vil egne seg ved mild depresjon. Det innebærer råd om hvordan pasienten kan unngå sosial isolasjon, råd om hvordan man kan håndtere angst og tenke positivt. Videre rådes pasienten til å få bedre soverutiner samt oppmuntres til å drive med fysisk aktivitet. Ved mild grad av depresjon er disse tiltakene tilstrekkelig [9].

#### 2.6.2. Strukturert psykologisk behandling:

Det er fellesbetegnelse på behandling kjennetegnet av at terapeuten er støttende, pasienten får informasjon om sykdommen og pasienten lærer forskjellige teknikker som gjør vedkommende bedre rustet til å takle problemene sine [9]. Her er det to hovedprinsipper som legen kan arbeide ut fra:

1) Kognitiv atferdsterapi: Teorien her er at en persons atferd og følelser i all hovedsak bestemmes av de kognitive skjema vi forstår verden med. Deprimerte har gjerne en tendens til å se på seg selv og framtiden på en negativ måte. Metoden går ut på at man først identifiserer pasientens automatiske tanker og uhensiktsmessige antakelser. Dernest er målet å endre dette tankemønsteret gjennom å diskutere den manglende logikk i pasientens måte å tenke negativt på, alternative tanker opplæres og pasienten hjelpes til å lære de negative konsekvensene av

sitt tankemønster. Dette er en terapiform som er funnet å være effektivt ved depresjon, især ved mild til moderat depresjon.

2) Psykodynamisk psykoterapi: Opp gjennom livet i interaksjon med for eksempel foreldre har man lært seg å beskytte mot angstprovoserende hendelser med aktivering av forsvarsmekanismer. Våre forsvarsmekanismer beskytter, men vil samtidig prege hvordan man oppfatter seg selv og andre, og i andre rekke virke inn på våre relasjoner senere i livet. Et av målene med denne terapien er å identifisere hvordan en beskytter seg mot ubehagelige tanker/opplevelser, dette kan være forsvarsmekanismer som muligens fungerte da en var liten, men som nå hindrer en i å ha det bra. Gjennom arbeid med pasientens forsvarssystem og dernest bearbeiding av depresjon får pasienten mulighet til å løse gamle problemer på en ny måte.

### 3.0 MEDIKAMENTELL BEHANDLING/SYNTETISKE MIDLER

#### *Antidepressiva:*

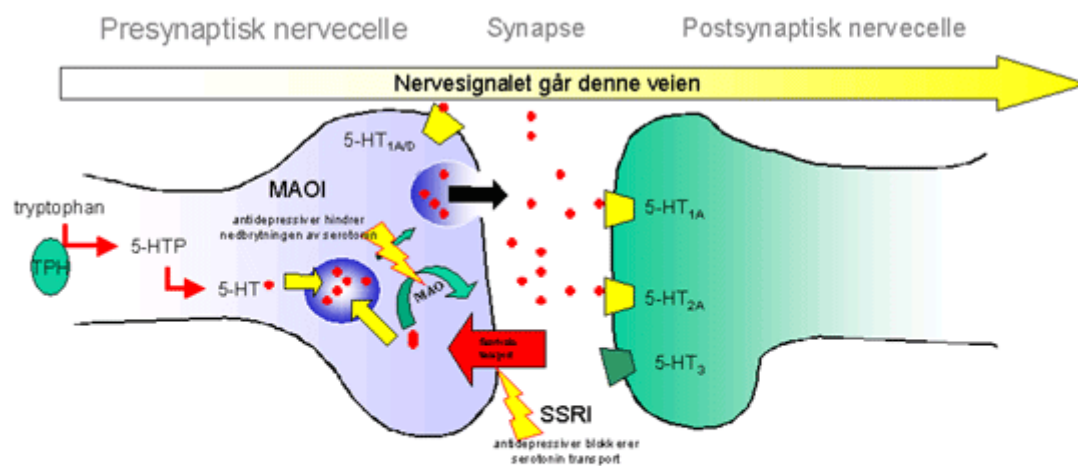
Et antidepressivum hever det senkede stemningsleiet og det psykomotoriske tempoet stabiliseres. Depressive tanker forsvinner. Før oppstart med medikamenter bør det gis god informasjon til pasienten. For noen kan det å starte med medikamenter føles som et nederlag, men her er det da viktig at legen informerer om at medikamentet er et viktig hjelpemiddel til behandling av sykdommen [9]. De første dagene kan noen oppleve økende grad av angst og uro og dette er en kritisk fase forbundet med økt selvmordsfare slik at det er viktig med tettere oppfølging i begynnelsen. Videre er det viktig å informere pasienten om at det kan gå opptil 2-4 uker før en sikker virkning iakttas [6].

#### **3.1 SSRI, selektive serotonin-reopptaks-hemmere**

Disse er blant de mest brukte antidepressiva, gir færre bivirkninger og er mindre giftige enn andre antidepressiva dersom mer enn den anbefalte dosen tas.

Generisk navn	Handelsnavn	Halveringstid (timer)
Citalopram	Cipramil, Citalopram	36
Fluoxetin	Fontex, Fluoxetin	48 - 216
Paroxetin	Seroxat, Paroxetin	24
Sertralin	Zoloft, Sertralin	25
Escitalopram	Cipralext, Escitalopram	36

#### 3.1.1 Virkemåte:



Ill: Jørgen G. Bramness

♦ = serotonin      Alle piler = omsetningsveier for serotonin  
 ◀ = virkested for serotonin      ⚡ = virkested for antidepressiver

Av figuren [11] ses det at den presynaptiske nervescellen gir fra seg serotonin til synapsesrommet mellom avsender- og mottakercelle. På det synaptiske nivå forårsaker selektive serotoninreopptakshemmere en økt serotoninkonsentrasjon ved å hemme reopptak av serotonin i presynaptiske nevroner. Ved å endre balansen av serotonin, synes det som om

dette hjelper hjernen til å sende og motta kjemiske signaler, som i sin tur hever stemningsleiet. SSRI kalles selektive da de primært affiserer serotonin og ikke andre neurotransmittorer [12].

### 3.1.2 Bivirkninger:

SSRI er blant de mest brukte antidepressiva, da de anses å ha færrest og minst plagsomme bivirkninger. Og disse er mindre toksiske ved overdosering enn TCA (tricykliske antidepressiva). Vanlige bivirkninger er kvalme, hodepine, søvnforstyrrelser, agitasjon, seksuell dysfunksjon [6].

## **3.2 TCA, tricykliske antidepressiva**

Tricykliske antidepressiva var blant de første antidepressiva som ble utviklet, men har i ettertid blitt erstattet av andre antidepressiva med mindre bivirkningsproblematikk.

<b>Generisk navn</b>	<b>Handelsnavn</b>	<b>Halveringstid (timer)</b>
Klomipramin	Anafranil, Klomipramin	12 - 36
Amitriptylin	Sarotex, Sarotex retard	17 - 93
Nortriptylin	Noritren	18 - 93
Trimipramin	Surmontil	9 - 11
Doksepin	Sinequan	17

### 3.2.1 Virkning:

TCA blokkerer absorpsjon av serotonin og noradrenalin slik at vi får økt konsentrasjon av disse neurotransmitterne i hjernen. Men TCA påvirker også andre kjemiske signalsystemer i og utenfor hjernen, noe som forklarer de mange bivirkningene denne gruppen av antidepressiva kan gi. TCA har gjerne en smal terapeutisk bredde og ved overdose kan det komme alvorlige bivirkninger – som for eksempel hjerterytmeproblemer.

### 3.2.2 Bivirkninger:

Hjerterytmeforstyrrelse, blodtrykksfall, munntørrehet, synsproblemer, obstipasjon, urinretensjon, vektøkning [6].

## **3.3 Reversibel MAOI, monoamin-oksydase-hemmere.**

<b>Generisk navn</b>	<b>Handelsnavn</b>	<b>Halveringstid (timer)</b>
Moklobemid	Aurorix, Moclobemid	1 - 4

### 3.3.1 Virkning:

Reversible MAO-hemmere virker ved å hemme nedbrytningen av serotonin og noradrenalin i hjernen. Reversible MAO-hemmere har kortere halveringstid i hjernen enn de tradisjonelle MAO-hemmere, og er derfor forbundet med færre bivirkninger.

### 3.3.2 Bivirkninger:

Kvalme, søvnforstyrrelser, svimmelhet.

### **3.4 SNRI, serotonin-noradrenalin-reopptaks-hemmere**

<b>Generisk navn</b>	<b>Handelsnavn</b>	<b>Halveringstid (timer)</b>
Venlafaksin	Efexor, Efexor depot, Venlafaxin, Venlix	5 - 11
Duloksetin	Cymbalta	8 - 17

#### **3.4.1 Virkning:**

SNRI hemmer reopptak samt inaktivering av neurotransmittere serotonin og noradrenalin uten å påvirke andre neurotransmittorer. SNRI vil heve stemningsleiet når dette er senket.

#### **3.4.2 Bivirkninger:**

Kvalme, munntørrehet, svimmelhet, hodepine.

### **3.5 sNRI, selektive noradrenalin-reopptaks-hemmere**

<b>Generisk navn</b>	<b>Handelsnavn</b>	<b>Halveringstid (timer)</b>
Reboxetin	Edronax	13 timer

#### **3.5.1 Virkning:**

sNRI hemmer selektivt reopptak av noradrenalin i hjernen, dette gir økt noradrenalin konsentrasjon i hjernen.

#### **3.5.2 Bivirkninger:**

Søvnforstyrrelser, kvalme, svetting, svimmelhet, munntørrehet, urinretensjon.

### **3.6 Presynaptisk alfa-2-reseptorblokkere og postsynaptiske 5-HT<sub>2</sub>-antagonister**

<b>Generisk navn</b>	<b>Handelsnavn</b>	<b>Halveringstid</b>
Mianserin	Tolvon, Mianserin	21 - 61
Mirtazapin	Remeron, Mirtazapin	20 - 40

#### **3.6.1 Virkning og bivirkninger Mianserin:**

Medikamentet blokkerer alfa-2-reseptorer. Til vanlig regulerer alfa-2-reseptorer mengden av blant annet serotonin mellom synapsene. Når Mianserin blokkerer alfa-2-reseptorer gir dette økt mengde serotonin i hjernen og det fører til hevet stemningsleie. Mianserin har en sterk antihistamin-effekt, pasienten blir søvnig. Sånn sett vil dette medikamentet egne seg for pasienter som sliter med innsovningsvansker. Vanlige bivirkninger er forhøyede transaminaser samt neurologiske symptomer som for eksempel dødsighet.

#### **3.6.2 Virkning og bivirkninger Mirtazapin:**

Presynaptiske alfa-reseptorer blokkeres, dette bidrar til økt noradrenerg og serotonerg neurotransmisjon i hjernen, og noen postsynaptiske serotoninreseptorer blokkeres. Altså mengden av noradrenalin og serotonin økes, men den nøyaktige virkningsmekanismen vites ikke. De vanligste bivirkningene er vektøkning, tretthet, svimmelhet, hodepine, ødemer og kvalme.

## **4.0 JOHANNESURT / *Hypericum perforatum* L / St. John's wort**

*Preparater med Johannesurt regnes ikke som legemidler, men Johannesurt er godkjent som plantebasert legemiddel i Norge med bruksområde lett uro, forbigående innsovningsbesvær og lett nedstemthet [14].*

Johannesurt er en viltvoksende flerårig urt i perikumfamilien som blomstrer i juli - september. Planten blir 30-80 cm høy og har gule blomster. Den har i årtusener blitt brukt som medisinplante, bruken kan tilbakeføres til antikken. Hippokrates, også kalt legekunstens far, sies å ha brukt dette i behandling av depresjon [15].

Det som brukes som medisin er ulike typer uttrekk av planten, dette er ikke standardisert og forskjellige preparater kan derfor inneholde forskjellige stoffer i forskjellige konsentrasjoner [13].

I Tyskland er Johannesurt det mest forskrevne antidepressivum med mer enn 2,7 millioner resepter utskrevet hvert år [16]. Til tross for dens utstrakte bruk er det lite som er kjent om dens farmakodynamiske egenskaper, og siden denne som regel selges reseptfritt har den ikke vært underlagt de samme kliniske testene som kreves for legemidler. I våre tider tenker mange at alt som er naturlig er trygt med den konsekvens at man overser interaksjonsproblematikken forbundet med Johannesurt.

### **4.1 Tilgjengelighet**

I Norge er johannesurtpreparater tilgjengelig på apotek reseptfritt. Et av disse preparatene selges i Norge under navnet *Hypericum Stada* og finnes som kapsler i pakke på 30 eller 60 kapsler. På pakken står det at dette er et "plantebasert legemiddel for kortvarig behandling av mild nedstemthet" [17].

### **4.2 Hvordan virker den?**

Man vet ikke eksakt hvordan Johannesurt virker i kroppen. Biologisk aktive komponenter sies å være hyperforin og adhyperforin, hypericin og psuedohypericin, flavonoider, xantoner, oligomer, procyanidiner og aminosyrer [18].

En rekke in vitro studier av Johannesurt har forsøkt å definere dens nevrofarmakologiske virkning. De to stoffene som man har studert mest er hyperforin og hypericin. Opprinnelig tenkte man at hypericin var den aktive komponenten når det kom til Johannesurts virkning hva angår depresjon. Imidlertid tenker man nå at det trolig er hyperforin som virker inn på stemningsleiet og at dette er dermed den aktive substansen.

Hyperforin-ekstrakter har vist seg å modulere nivåene av neurotransmittere serotonin, noradrenalin og dopamin [19]. Hyperforin er en instabil, lipofil substans som har vist seg å hemme reopptak av både dopamin, serotonin, noradrenalin og GABA, samt at den har affinitet for 5-HT<sub>3</sub> og 5-HT<sub>4</sub>-reseptorer. I tillegg har noen studier vist at Johannesurt hemmer virkningen av cytokiner, da især interleukin 1- og -6, noe som kan hemme dannelsen av det kortikotropinfrigjørende hormonet [13].

### **4.3 Farmakokinetikk**

Systemisk tilgjengelighet etter administrering per os er estimert til 14 % for hypericin. Halveringstiden sies å være fra 24 til 36 timer, steady state nås etter 4 dager [16].

Ved depresjon så vil det som for de syntetiske antidepressiva kunne ta 2-4, kanskje opptil 6 uker før man merker effekt på humøret [20]. For å hindre tilbakefall sies det at man bør fortsette med preparatet i minst 6 måneder etter at symptomene har gått tilbake.

#### **4.4. Brukes mot depresjon og...**

I tillegg til depresjon har Johannesurt også blitt brukt mot brannskader, sår, myalgier, SAD (vinterdepresjon), tvangslidelser, menopause, tretthet og PMS. I denne oppgaven har jeg valgt å fokusere på bruken av Johannesurt ved depresjon.

#### **4.5. Interaksjoner**

Interaksjonsproblematikken ved Johannesurt synes å skyldes dens induksjon av en rekke cytokromsystemer, fortrinnsvis CYP 3A4 i tillegg til intestinal P-glykoprotein/MDR-1 transportprotein [21].



## **5.0 BEGREPSAVKLARING**

I de kliniske studiene jeg skal se på i neste kapittel er det noen begreper og skjemaer som er brukt, som jeg her kort vil presentere slik at det blir lettere å forstå resultatene i studiene som presenteres.

### **5.1 HAM-D:**

Hamilton depression rating scale brukes for å gradere depresjon. Denne er lengre enn MADRS og brukes først og fremst i kliniske studier. HAM-D finnes i ulike versjoner, den mest brukte er den på 17 ledd, men finnes også i 21 ledd [22]. Ved scoring basert på 17-dellers skjema er score på 0-7 normalt, 8-13 mild depresjon, 14-18 moderat depresjon, 19-22 alvorlig depresjon,  $\geq 23$  svært alvorlig depresjon.

### **5.2 HAM-A:**

Hamilton anxiety scale brukes for å måle grad av angst og består av 14 parametere.

### **5.3 GAF:**

GAF (global assessment of functioning) er en skala som går fra 0 til 100 poeng og brukes for å angi en persons psykososiale funksjonsnivå. Score på 100 betyr ingen symptomer og score på mellom 1-10 indikerer at personen er i en kontinuerlig fare for å skade seg selv eller andre og ikke er i stand til å ivareta egen hygiene. (I Norge har man splittet den opprinnelige GAF-skalaen til en skala for symptomer og en for sosialt funksjonsnivå, henholdsvis GAF-S og GAF-F).

### **5.4 CGI:**

CGI (clinical global impression) er en skala som brukes for å måle grad av symptomer, behandlingsrespons og effekt av behandling. Dette er en skala som brukes i studier.

CGI-S: Severity scale er en 7-poengs skala hvor klinikeren graderer alvorlighetsgraden av pasientens symptomer på undersøkelsestidspunktet. 1 poeng tilsvarer at pasienten er frisk, mens 7 poeng betyr at personen er svært syk.

CGI-I: Improvement scale er en 7-poengs skala hvor legen skal vurdere i hvor stor grad pasientens tilstand har bedret eller forverret seg. 1 poeng betyr at tilstanden er betydelig bedret. 7 poeng betyr at tilstanden er blitt mye verre. [23].

### **5.5 BDI-II:**

BDI-II (Becks depresjonsinventorium-II) [45] er et selvutfyllingsskjema bestående av 21 deler. Hvert enkelt ledd beskriver symptom på depresjon og pasienten blir bedt om å velge ett av fire utsagn som best beskriver hvordan pasienten har opplevd det symptomet de siste to ukene. Beskrivelsen scores fra 0 til 3, hvor 0 er fravær av symptom, 0-14 minimal depresjon, 14-20 mild depresjon, 20-29 moderat, 29-51 alvorlig depresjon.

## 6.0 KLINISKE STUDIER

### 1) Friede et al. Johannesurt ved mild til moderat depressiv episode (F32.0; F32.1) [24].

Dette er en tysk studie [24] som har sett på bruk av Johannesurt ved mild til moderat depressiv episode i henhold til ICD-10, dvs. diagnosen F32.0 og F32.1. Målet med denne studien var å studere den antidepressive effekten av Johannesurt og Fluoxetin (SSRI) i en prospektiv, randomisert dobbeltblindet, parallellgruppe sammenlikningsstudie. Her ønsket man også å se hvor trygge disse medisinene var.

Grunnen til at man brukte Fluoxetin som referansepunkt var at dette er ansett som veletablert, effektivt og trygt å bruke ved depresjon. Ingen placebogruppe ble inkludert i studien.

Polikliniske pasienter ble behandlet med enten tabletter Johannesurt (500 mg/dag) eller med Fluoxetin (20 mg/dag) i 6 uker. 240 pasienter ble inkludert i studien, 126 fikk Johannesurt, 117 fikk Fluoxetin. Den antidepressive effektiviteten ble målt med HAM-D. Pasienter som ble inkludert hadde HAM-D score mellom 16 til 24 før start av studien.

*Johannesurtekstraktet de brukte heter Z117.*

#### **Resultat:**

Av pasienter som ble behandlet med Johannesurt falt HAM-D score fra rundt 19,7 til 11,5.

For pasienter som ble behandlet med Fluoxetin var HAM-D nivå ved baseline 19,5 og falt til 12,2 etter 6 ukers behandling.

Forskjellen er ikke signifikant mellom de to gruppene.

Man så at symptomer som aggresjon, søvnproblemer og angstsymptomer viste en tilbakegang på 44-46 % ved bruk av Johannesurt og Fluoxetin - dog ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

En pasient trakk seg fra studien grunnet bivirkning - dette var fra fluoxetingruppen.

#### **Bivirkninger:**

14 % (n= 18) av de som brukte Johannesurt rapporterte om bivirkninger. For pasienter som ble behandlet med Fluoxetin var den tilsvarende andelen 25 % (n=28).

De vanligste bivirkningene rapportert av pasienter i fluoxetingruppen var agitasjon, GI-plager, svimmelhet, trøtthet, angst og erektil dysfunksjon. Den eneste plagen johannesurtgruppen rapporterte om var lette GI-plager.

#### **Konklusjon:**

Konklusjonen av studien er at Johannesurt er like effektiv ved mild til moderat grad av depressiv episode som Fluoxetin, videre synes Johannesurt å være et tryggere medikament (færre bivirkninger) enn Fluoxetin. En svakhet ved studien som forfatterne selv trekker frem er mangel på placebogruppe.

## **2) Szegedi et al. Behandling av moderat til alvorlig depresjon med Hypericum-ekstrakt [25].**

Dette er enda en tysk studie [25]. Her har man studert Johannesurt versus Paroxetin (SSRI) i en randomisert kontrollert dobbeltblindet studie. Her har man heller ikke inkludert en placebogruppe da det ble ansett som uetisk ikke å behandle pasienter med en alvorlig grad av depresjon. Utgangspunktet for denne studien var at man ønsket å studere effekten ved moderat til alvorlig grad av depresjon, samtidig også studere hvor godt de to medisinene tolereres.

Kriteriet for å inkluderes i studien var at pasienten hadde moderat til alvorlig depresjon, enten førstegangsepisode eller tilbakevendende episode, diagnostisert etter DSM-IV og at pasientene hadde HAM-D score  $\geq 22$ . De brukte HAM-D-skjemaet som består av 17 deler.

Aller først fikk pasientene i 3-7 dager kortvarig behandling med placebo, dersom pasientene hadde fall på mer enn 25 % på HAM-D, ble de ekskludert fra den neste fasen av studien.

Pasientgruppen som ble randomisert var til slutt 251 voksne polikliniske pasienter med akutt alvorlig depresjon med HAM-D score på  $\geq 22$ .

Pasientene ble behandlet med enten Hypericumekstrakt (125 pasienter) 900 mg/daglig som ble gitt tre ganger daglig eller 20 mg Paroxetin (126 pasienter) som ble gitt en gang daglig over 6 uker.

*Ekstraktet som ble brukt heter WS 5570.*

### **Resultat:**

Denne studien viste at Johannesurt var like effektiv som Paroxetin ved moderat til alvorlig grad av depresjon. Man så et fall i HAM-D score hos begge gruppene. De brukte også MADRS og CGI (samt BDI) for å evaluere effekten underveis, også ved bruk av disse skjemaene så man et godt resultat hos begge gruppene, men forskjellen mellom gruppene var ikke signifikant.

### **Bivirkninger:**

Det var flere bivirkninger assosiert med Paroxetin enn ved bruk av Johannesurt. Disse inkluderer diaré, munntørrehet, kvalme, tretthet, svimmelhet, søvnforstyrrelser og økt svette. Den bivirkningen som var hyppigere blant de som hadde fått Johannesurt versus Paroxetin var øvre magesmerter. Alt i alt viser studien at Johannesurt tolereres bedre enn Paroxetin.

### **Konklusjon:**

I denne studien har man altså funnet at Johannesurt er like effektiv som Paroxetin, et SSRI. I tillegg er det færre bivirkninger assosiert ved bruk av Johannesurt.

### **3) Lecrubier et al. Effekt av Johannesurt ved alvorlig depresjon i en placebokontrollert studie [26].**

Dette er en fransk studie [26] hvor man har ønsket å undersøke effekt av Johannesurt ved moderat til alvorlig depresjon i en dobbeltblindet placebokontrollert studie.

Studien er en 6 uker lang dobbeltblindet placebokontrollert randomisert fase III-studie som har studert effekten av Johannesurt mot placebo. Studien ble gjennomført i Frankrike.

Inklusjonskriteriene var: Poliklinisk pasient mellom 18-65 år, informert samtykke, oppfyller kriteriene for alvorlig depressiv episode etter DSM-IV hvor varigheten på den depressive episoden er minst 2 uker.

Eksklusjonskriteriene var: Alvorlig selvmordsrisiko bedømt etter HAM-D, annen psykisk lidelse i tillegg, respons på placebo under den første run in-fasen (respons bedømt som fall på minst 25 % i HAM-D score).

Pasientene ble behandlet med enten placebo eller 300 mg Johannesurt over 6 uker. Effekt og evt. bivirkninger ble studert etter 1, 2, 4 og 6 uker. Mål for effektivitet var om man så fall i HAM-D score. Sekundært benyttet man seg av MADRS.

Antall pasienter som mottok placebo var 189, 186 fikk Johannesurt, 18 pasienter i johannesurtgruppen og 25 pasienter i placebogruppen valgte å droppe ut av studien, hovedårsaken var manglende effekt. HAM-D score ved starten var gjennomsnittlig på 21,9 for både johannesurtgruppen og placebogruppen.

***Ekstraktet som ble brukt heter WS 5570.***

#### **Resultat:**

Reduksjon i HAM-D score blant johannesurtgruppen var gjennomsnittlig 9,9 poeng, for placebo var det tilsvarende tallet 8,1 poeng.

Prosentandelen som responderte på Johannesurt var 52,7 % mot 42,3 % i placebogruppen. Differansen på 10,4 % er signifikant.

#### **Bivirkninger:**

30,6 % (57 av 186) av de som fikk Johannesurt opplevde bivirkninger i forhold til 37 % (70 av 189) i placebogruppen. I hver gruppe trakk 2 pasienter seg fra studien grunnet bivirkninger. Vanligste bivirkning var kvalme blant 9 personer som fikk Johannesurt vs. 6 pasienter som fikk placebo. Nest vanligste bivirkning var hodepine, hos 3 pasienter i johannesurtgruppen og 7 pasienter som fikk placebo.

#### **Konklusjon:**

Studien konkluderer med at Johannesurt er mer effektiv enn placebo ved behandling av alvorlig depresjon. I tillegg var det få bivirkninger ved Johannesurt - slik at det således konkluderes med at det er trygt i bruk ved behandling av depresjon.

#### **4) Hypericum Depression Trial Study Group. Effekt av Hypericum perforatum ved alvorlig depressiv lidelse [27].**

Dette er en dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert studie gjennomført i USA hvor man har studert effekten av Johannesurt ved alvorlig depressiv lidelse [27].

I denne studien fikk pasientene enten Johannesurt, placebo eller Sertralin (SSRI), effekten ble målt ved hjelp av HAM-D. I studien har man primært sammenliknet Johannesurt mot placebo, mens Sertralin fungerte som et virkemiddel for å evaluere studiens sensitivitet.

Dosen Johannesurt varierte fra 900 til 1500 mg, og dosen Sertralin varierte fra 50 til 100 mg. Etter 8 uker kunne de som responderte, fortsette på blindet behandling i ytterligere 18 uker.

Pasientene som ble inkludert i studien oppfylte kriteriene for alvorlig depressiv lidelse, i henhold til DSM-IV. Inklusjonskriteriene var alder minst 18 år, minimum 20 poeng på HAM-D samt maks score på 60 på GAF. Videre ble alle pasientene først gitt placebo i 1 uke, og dersom pasientene hadde mer enn 25 % fall i HAM-D score ble de ekskludert fra studien.

Eksklusjonskriteriene var score på over 2 i selvmordsskalaen i HAM-D, gravid/barneønske i nær framtid, amming, forhøyede transaminaser, sykehistorie med krampeanfall, kjent alkohol- eller stoffmisbruk.

Målet med studien var å måle effekten av preparatene etter HAM-D og CGI-I. God respons ble definert som HAM-D score 8 eller lavere etter 8 uker. Delvis respons ble definert som fall i HAM-D score på minst 50 % og total HAM-D score mellom 9 og 12. Effekt ble også målt etter GAF, CGI-I samt IBD.

De vurderte også bivirkninger og ønsket å evaluere hvor godt Johannesurt ble tålt. Totalt ble 428 pasienter rekruttert. Av disse ble 340 randomisert, de øvrige 88 pasienter ble ekskludert fordi de ikke møtte HAM-D/GAF-kriteriene eller på grunn av andre årsaker (dette spesifiseres ikke i studien). 113 fikk Johannesurt, 116 fikk placebo og 111 fikk Sertralin, frafallet var henholdsvis 31, 32 og 32, slik at det totale antallet som gjennomførte 8-ukersstudien var henholdsvis 82, 84 og 79.

***Ekstraktet de brukte ble skaffet fra Lichtwer Pharma (Berlin, Tyskland) også kalt Lichtwer-ekstrakt LI-160.***

##### **Resultat:**

Med hensyn til effekt så man ingen signifikant forskjell mellom placebo og Johannesurt. Man så heller ingen forskjell mellom placebo og Sertralin ved måling med HAM-D. Ved måling med CGI-I så man at Sertralin kom bedre ut enn placebo.

##### **Bivirkninger:**

Med hensyn til bivirkninger var diaré, kvalme og svette hyppigere blant de som mottok Sertralin i forhold til Johannesurt. 48 pasienter som fikk Sertralin rapporterte om diaré, 37 klaget over kvalme og 29 var plaget med svette, tilsvarende tall for Johannesurt var 21, 19 og 18 og for gruppen som mottok placebo var tallene 19, 21 og 12.

Bivirkninger som var hyppigere blant de som mottok Johannesurt enn blant Sertraliningruppen var pollakisuri 27 mot 21 og ødemer 19 mot 8. Sånn sett synes Johannesurt å være et medikament som tolereres godt.

### **Konklusjon:**

Studien viste manglende effekt av Johannesurt i forhold til placebo. Det skal legges til at studien heller ikke viste en overveldende effekt av Sertralin sammenliknet med placebo. Dette kan tyde på noe lav sensitivitet ved studien, men forfatterne påpeker at effekten ved Johannesurt målt etter ulike parametere var fraværende.

Et godt poeng som forfatterne trekker frem er at det finnes mange ulike ekstrakter av Johannesurt på markedet - den de benyttet seg av her heter Lichtwer ekstrakt LI-160, et ekstrakt som i andre studier visstnok hadde vist god effekt ved depresjon. Da man er usikker på hva som er den aktive ingrediensen kan det gjøre det vanskelig å sammenlikne resultatet fra en studie med andre studier.

Forfatterne påpeker at mange andre studier sammenligner Johannesurt mot et kjent SSRI-preparat uten samtidig å inkludere en placebogruppe. Når andre studier kun sammenlikner Johannesurt mot SSRI og ikke ser signifikant forskjell mellom gruppene, trekker man lett til konklusjonen om at Johannesurt er like effektiv som SSRI. Men dette mener forfatterne av studien blir feil.

Studien konkluderer med at siden man ikke har sett en klar evidens for Johannesurts effekt ved alvorlig til moderat depresjon, bør Johannesurt ikke brukes til behandling av denne typen lidelser.

## **5) Shelton et al. Effekt av Johannesurt ved alvorlig depresjon, en RCT med placebogruppe [28].**

Dette er en amerikansk studie hvor man har studert effekt av Johannesurt ved alvorlig depresjon. Studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie gjennomført i tidsrommet november 1998 til januar 2000 i USA [28].

200 voksne pasienter med diagnosen alvorlig depresjon - diagnostisert etter DSM-IV, med HAM-D score på minst 20 ble inkludert i studien. HAM-D-skjemaet som ble brukt består av 17 deler.

Pasientene fikk først 1 uke med placebo, dersom de responderte med et fall på mer enn 25 % på HAM-D eller ikke lenger scoret minst 20 poeng på HAM-D ble de ekskludert fra studien.

Deretter ble 200 pasienter randomisert til enten å få Johannesurt 900 mg/dag (n=98) (doseøkning etter 4 uker ved manglende respons til 1200 mg/dag) eller placebo (n=102), hele studien gikk over 8 uker. Effekt ble målt etter om man så fall i HAM-D score, men her brukte man også andre diagnostiske måleverktøy som HAM-A, GAF samt CGI-S og CGI-I.

Bruk av placebo ved alvorlig depresjon er kontroversielt – noe forfatterne av studien selv påpeker. Hvis man så at deltakerne hadde en signifikant risiko for selvmord ble deltakerne tatt ut av studien, denne risikoen ble blant annet vurdert ut fra om de tidligere hadde forsøkt å ta sitt eget liv. Etter studien ble alle deltakerne tilbudt gratis antidepressiv behandling i 6 måneder.

*Ekstraktet de brukte var en standardisert 300 mg tablett johannesurtekstrakt (Lichtwer Pharma GmbH, Berlin, Tyskland).*

#### **Resultat:**

Studien viste at ved måling med HAM-D så man ingen positiv effekt ved bruk av Johannesurt og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Det samme så man når en forsøkte å måle effekt ved bruk av HAM-A, CGI og BDI.

#### **Bivirkninger:**

Man registrerte at Johannesurt ble godt tolerert av pasientene og ansett som trygt. Den eneste bivirkningen som var hyppigere blant johannesurtgruppen var hodepine 41 % vs. 25 %.

#### **Konklusjon:**

Forfatterne av studien sier at mange andre studier har vist at Johannesurt er svært effektiv, men påpeker at de andre studiene hadde grove metodologiske mangler.

Konklusjonen til forfatterne av denne studien er at Johannesurt ikke er et godt nok middel ved behandling av alvorlig depresjon. Siden Johannesurt er kjent for å interagere med en rekke andre legemidler, vil de derfor ikke anbefale dette middelet til behandling av depresjon.

## **6) Rapaport et al. Behandling av mild depresjon med Johannesurt eller Citalopram [29].**

Dette er en amerikansk studie der man har undersøkt effekt av Johannesurt ved mild depresjon sammenliknet mot placebo og Citalopram (SSRI) [29].

I denne studien ble pasienter fulgt over en 12-ukers periode. Mild depresjon ble definert etter kriteriene spesifisert i henhold til DSM-IV. Inklusjonskriteriene var at de scorete mellom 10 og 17 på HAM-D og GAF under 70 poeng. Hver andre uke ble pasientene evaluert med bl.a. HAM-D og GAF, samt en rekke andre verktøy.

Totalt antall pasienter ved begynnelsen av studien var 169, av disse møtte 69 ikke inklusjonskriteriene. Av de 100 som var igjen droppet 19 ut av studien før randomiseringen, hovedgrunnen til frafallet var tidsvarigheten på 12 uker og at disse pasientene opplevde dette som for lang tid.

Ved randomiseringstidspunktet hadde man altså 81 pasienter. Disse ble randomisert til å motta Johannesurt (n=29), Citalopram (27) eller placebo (n=25), av disse var det henholdsvis 22, 18 og 19 som gjennomførte den 12 uker lange studien. Gruppene ble ansett som like med hensyn til demografi og kliniske data.

Pasientene fikk enten Johannesurt 810 mg/dag, Citalopram 20 mg/dag eller placebo over 12 uker.

*Johannesurt som ble brukt ble skaffet fra Cederroth International, planteekstraktet ble ekstrahert, tørket og pakket etter retningslinjer fra svenske myndigheter.*

### **Resultat:**

Studien fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Konklusjonen var at verken Citalopram eller Johannesurt var mer effektiv enn placebo. Man så en bedring i HAM-D score hos alle tre gruppene men ingen signifikant forskjell mellom gruppene. I alle tre gruppene syntes pasientene å ha hatt en positiv effekt av bare å ha vært deltakere i en strukturert klinisk studie, i følge forfatterne.

### **Konklusjon:**

Det at inklusjonskriteriene var så snevre kan ha vært en av årsakene til at man ikke så sterkere effekt ved bruk av Johannesurt eller Citalopram i forhold til placebo. Tallmaterialet er muligens også lite. Uansett konkluderer forfatterne av studien med at ved mild depresjon bør medikamentell behandling ikke være førstevalget. De sier at hos pasienter med mild til moderat grad av depresjon bør det fokuseres mer på ikke-medikamentell behandling.

Dette er på mange måter i overensstemmelse med de norske retningslinjene for behandling av mild depresjon.

## **6.1 DISKUSJON**

Her har jeg sett et knippe studier. Det ser ut til å være noe sprikende resultat. Ser man på det som står i norske retningslinjer [9] og det som står på UpToDate [21] så står det samme der.

I de studiene jeg har sett på konkluderes det i to av disse [24, 25] at Johannesurt er like effektiv som SSRI både ved mild til moderat depresjon [24] og ved moderat til alvorlig depresjon [25]. Felles for disse studiene er dog at de mangler placebogruppe.

I den studien der det ble inkludert en placebogruppe for behandling av alvorlig depresjon, så man at Johannesurt var mer effektiv enn placebo [26].

I to av studiene [27, 28] har man studert Johannesurt sin effekt ved moderat til alvorlig depresjon. I den ene studien [27] har man sammenliknet Johannesurt mot placebo og Sertraline (SSRI) og ikke sett en signifikant bedring av pasientenes tilstand ved bruk av noen av disse midlene. I den andre studien [28] der man også har sett på pasienter med moderat til alvorlig depresjon har man kun sammenliknet med placebo, men heller ikke her så man signifikant forskjell mellom gruppene. Begge studiene [27, 28] konkluderer med at ved moderat til alvorlig depresjon er det ikke tilrådelig å bruke Johannesurt.

I den siste studien jeg har sett har man studert effekten av Johannesurt ved mild til moderat depresjon og sammenliknet Johannesurt mot et SSRI og placebo [29]. Her så man ingen signifikant forskjell og konklusjonen er at verken SSRI eller Johannesurt er bedre enn placebo. Forfatterne påpeker at ved denne typen depresjon bør man i større grad fokusere på ikke-medikamentell behandling. Dog kan tallmaterialet i sistnevnte studie synes noe lite.

Resultatene er sprikende, og altså inkonklusive. Men et viktig problem som den ene studien [27] meget korrekt påpekte er at det finnes ingen standardisert tablett/ekstrakt. Vi ser at i de ulike studiene ble det brukt ulike preparater med ulik konsentrasjon av de ulike virkestoffene. Man antar at hyperforin er det aktive stoffet, men dette er ikke sikkert. Det at det brukes ulike



Johannesurtekstrakter/tabletter i de ulike studiene, gjør det enda vanskeligere å sammenligne resultatet av studiene.

I tillegg synes det også påfallende at man ikke ser noe bedre effekt av SSRI i de studier der dette er inkludert. Man ser at SSRI var like bra som Johannesurt men altså ikke bedre. I den ene studien [27] så man endog at Sertralin ei heller kom bedre ut enn placebo. Det kan få en til å undre hvor effektiv SSRI egentlig er i behandling av depresjon? Dog vil ytterligere diskusjon falle litt utenfor premissene lagt for denne oppgaven.

Et annet moment som er viktig, spesielt når vi snakker om medikamentell behandling av depresjon er at mange av studiene strekker seg over kort tid, gjerne i 6 uker. Behandling av depresjon tar lang tid, selv ved bruk av SSRI kan det gå opptil 4 uker før man ser noe effekt [6]. Over et lengre tidsrom kunne man ha fått et bedre bilde av effekten av Johannesurt, det hadde derfor vært mer gunstig å følge pasientene i lengre tid. I den siste studien jeg så på [29] fulgte man pasientene over 12 uker. Men problemet som forfatterne av studien selv påpekte var at det var vanskelig å få pasientene til å delta i studien over så lang tid.

Det alle disse studiene likevel ser ut til å enes om er bivirkningsprofilen. Johannesurt ser ut til å ha lite bivirkninger og preparatet ble godt tolerert av deltakerne i de ulike studiene. Den mest vanlige plagen assosiert med Johannesurt er lette GI-plager.

## DEL 2

### 7.0 INTERAKSJONER

Interaksjon betyr at effekten av et legemiddel påvirkes at et annet legemiddel - for at det skal skje er forutsetningen at pasienten bruker mer enn ett medikament. Men legemidler kan også reagere med kjemiske substanser i mat - et eksempel er grapefruktjuice som nedregulerer uttrykket av CYP3A4 i tarmen [30].

Bakgrunnen for interaksjoner er farmakodynamikk og farmakokinetikk.

#### 7.1 Farmakodynamikk

Slik interaksjon kan skje på mange forskjellige måter og det er mange mekanismer bak dette. Et eksempel er at Warfarin konkurrerer med vitamin K og forhindrer hepatisk syntese av ulike koagulasjonsfaktorer [30]. Hvis vitamin K-produksjonen i tarmen hemmes, for eksempel av noen antibiotika, vil den antikoagulative effekten av Warfarin øke.

#### 7.2 Farmakokinetikk

Handler om hvordan legemidlet håndteres i kroppen, de fire mekanismene som ligger bak dette er absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon. Når to eller flere legemidler gis samtidig kan de påvirke hverandres farmakokinetikk og dermed forsterke eller svekke virkningen av hverandre. Dette kalles farmakokinetisk interaksjon.

Jeg vil her først og fremst se på det som har størst praktisk betydning når det gjelder Johannesurt, nemlig interaksjon på metabolismenivå:

##### 7.2.1 Cytokrom P450-systemet

Mange forskjellige leverenzymer deltar i metabolismeringen av legemidler. Størst interesse er knyttet til de enzymene som faller under betegnelsen P450-systemet også kalt CYP.

De anses som de viktigste enzymene i metabolismeringen av en rekke medikamenter, inklusive psykofarmaka som Johannesurt. En del av disse enzymene viser genetisk polymorfisme og vil derfor variere i aktivitet fra person til person [13].

CYP-enzymene finnes hovedsakelig i leveren og formidler ulike oksidative prosesser, deriblant hydroksylering og demetylering. Det er etter hvert funnet nær 40 ulike CYP-enzymene. Etter kjemisk slektskap grupperes de først i familier betegnet etter det første tallet etter CYP, deretter i subgrupper betegnet med bokstav og til slutt i enkeltzymer innenfor hver undergruppe betegnet med et nytt tall.

Det er hovedsakelig 5 CYP-enzymene som deltar i metabolismeringen av psykofarmaka: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4.

## **8.0 INTERAKSJONER VED BRUK AV JOHANNESURT - MEKANISME**

Johannesurt har i noen studier vist seg å være like effektiv som SSRI [24, 25], den har samtidig vist seg å ha en mer gunstig bivirkningsprofil og tolereres godt især ved monoterapi. Men samtidig er det kjent at preparatet kan interagere med en rekke legemidler.

Den mekanismen som trolig ligger bak er at Johannesurt induserer cytokrom P450 (CYP) 3A4-systemet og P-glykoprotein transportsystemet i tarmen [31].

### 8.0.1 Cytokrom P450 (CYP) 3A4:

Metabolisme av det endogene CYP3A4-substratet hydrokortison har vist seg å bli signifikant indusert etter 14 dagers behandling med Johannesurt 900 mg/daglig i 4 ulike studier. Videre bevis for signifikant induksjon av CYP3A4 ble funnet i studier der man brukte Midazolam.

### 8.0.2 CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, N-acetyltransferase, UDP-glucuronyltransferase:

I studier der man undersøkte disse så man ingen signifikant induksjon ved bruk av Johannesurt (900 mg/daglig – undersøkt i opptil 28 dager).

### 8.0.3 P-glykoprotein:

I 4 studier [31] undersøkte man virkningen av Johannesurt på P-glykoprotein-substratene fexofenadine og talinolol. I to av studiene så man redusert opptak av og ergo redusert biotilgjengelighet av fexofenadine.

### 8.0.4 CYP3A4 og P-glykoprotein:

Oppsummert har Johannesurt-interaksjonsstudier [31] vist at Johannesurt induserer hepatisk og intestinal CYP3A4 og intestinal P-glykoprotein. Spesielt preparater som metaboliseres samt elimineres via både CYP3A4 og P-glykoprotein er derfor utsatt for interaksjon med Johannesurt.

## **8.1 Klinisk implikasjon**

### 8.1.1 Immunosuppressiva:

Biotilgjengeligheten til cyclosporin og tacrolimus reduseres ved samtidig bruk av Johannesurt. Derfor er Johannesurt kontraindisert hos pasienter som bruker disse medisinene. Dette gjelder ikke for et annet immunosuppressivum – Mykofenolsyre (CellCept) - som metaboliseres via andre måter og som ikke affiseres ved bruk av Johannesurt.

### 8.1.2 Anti-HIV-midler:

Alle HIV-protease inhibitorer deler samme biotransformasjonsrute, nemlig nedbrytning via CYP3A4 og eliminasjon via P-glykoprotein. Noen anti-HIV medisiner metaboliseres kun via CYP3A4 og påvirkes ikke av P-glykoprotein. Ved bruk av noen av disse medisinene er Johannesurt kontraindisert.

### 8.1.3 Anti-cancer medisiner:

Det er ingen egentlig kontraindikasjon ved samtidig bruk med methotrexate, teniposide, anthracycliner, vinca-alkaloider, men anbefalingen fra forfatterne av studien [31] er at dette bør vurderes fra kasus til kasus mellom lege og pasient og monitoreres nøye.

#### 8.1.4 Orale antikoagulantia:

Mange studier har vist signifikant interaksjon mellom Johannesurt og antikoagulantia som Warfarin. Det vanligste er nedsatt terapeutisk aktivitet av disse - dog har noen studier også vist økt terapeutisk aktivitet. Den egentlige mekanismen er ikke helt kjent. Hovedruten for metabolisme av de orale antikoagulantia skjer via oksidasjon av CYP2C9 og CYP2C19 - altså ikke av CYP3A4. Ved bruk av Warfarin bør man vurdere enten å følge nøye med INR eller rett og slett unngå å bruke Johannesurt.

#### 8.1.5 Hormonell prevensjon:

I en rekke studier kunne man ikke sikkert utelukke at Johannesurt reduserte effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Hos noen kvinner observerte man uregelmessige blødninger ved samtidig bruk av Johannesurt. Det er ingen kontraindikasjon å bruke Johannesurt, men det bør vurderes samtidig bruk av kondom.

### **8.2 Konklusjon**

Johannesurt kan interagere med en rekke legemidler. Særlig med legemidler som er substrat for *både* CYP3A4 og P-glykoprotein samtidig.

Dette er noe man som lege bør være oppmerksom på. Man skal også være årvåken når pasienten slutter med Johannesurt dersom pasienten samtidig bruker visse andre legemidler. Da kan effekten av det andre legemidlet øke [32].

Som medisinerstudent læres man om viktigheten av en god anamnese, vi læres opp til å spørre pasienten om hvilke medikamenter han/hun går på, men vi er ikke alltid like flinke til å spørre om pasienten bruker for eksempel plantebaserte midler, kosttilskudd, etc. Ofte tenker pasienter at det som er naturlig er ufarlig og uten problemer. Men her ser man at Johannesurt interagerer med en rekke andre legemidler.

Med en stadig aldrende befolkning hvor polyfarmasi er blitt et stadig større problem, er det viktig at man aktivt sjekker for interaksjoner. På nettstedet [interaksjoner.no](http://interaksjoner.no) kan man søke hvilke interaksjoner ulike midler kan ha.

## **9.0 Oppsummering / konklusjon:**

Av de studiene jeg har sett på virker det å være noe usikkert angående Johannesurt og dens effekt ved depresjon. Noen studier viser at Johannesurt er like effektiv som SSRI i behandling av depresjon. Andre studier igjen viste at det ikke sikkert kunne sies at den var mer effektiv enn placebo.

Bivirkningsprofilen ved medikamentet er dog noe alle studiene kunne enes om. Medikamentet er trygt og ble godt tolerert av pasientene. Den vanligste bivirkningen var lett magebesvær, men alt i alt et medikament med langt færre bivirkninger enn de syntetiske antidepressiva.

Johannesurt kan via induksjon av CYP3A4 og P-glykoprotein interagere med en rekke legemidler. Dette gjelder spesielt immunosuppresiva, HIV-medisiner og orale antikoagulantia. Derfor bør det utvises forsiktighet ved samtidig bruk av disse.

## 9.1 Behov for mer kunnskap, hva kan jeg som lege/stud.med gjøre?

Selv om det finnes mange til dels gode studier, er det likevel noe sprikende resultat. Kanskje kan forklaringen være at man har benyttet seg av ulike ekstrakter og at det ikke er et standardisert ekstrakt men mange ulike ekstrakter som finnes på markedet samt ulik måte å ekstrahere stoffet på. Samtidig så er man usikker på hva som er det aktive stoffet i planten.

Johannesurt hadde mer gunstig bivirkningsprofil enn SSRI. Men den er riktignok forbundet med betydelig interaksjonsproblematikk. Man tenker at interaksjon skyldes induksjon av CYP3A4 og P-glykoprotein, men samtidig var bildet noe uklart ved interaksjon med Warfarin. Med en stadig aldrende befolkning hvor polyfarmasi er et betydelig problem, så virker Johannesurt kanskje ikke som et trygt medikament likevel — tross dens ”benigne” bivirkningsprofil.

Det skal tillegges at SSRI i de valgte studiene ikke viste noe bedre effekt enn Johannesurt. De var like gode. I en av studiene viste Sertralin (SSRI) [27] seg heller ikke overlegen placebo. Det kan være naturlig å stille seg spørsmål om effekten av de syntetiske antidepressiva. Det er fortsatt mye man ikke vet med hensyn til hva som skjer i hjernen ved depresjon. Mange av teoriene bygger på antakelser, f.eks. at det er lite serotonin eller noradrenalin i hjernen ved depresjon. Men man har ikke sikker kunnskap, depresjon er en sykdom som er svært kompleks. Det synes derfor å være behov for økt kunnskap om mekanismene som ligger bak depresjon. Det kunne også vært interessant å studere nærmere effekten av de syntetiske antidepressiva. Er disse faktisk så effektive som man har trodd?

Når man ser på de mange interaksjonene Johannesurt kan ha med andre legemidler, gjør det en oppmerksom på viktigheten av en god medikamentanamnese. På nettsiden [interaksjoner.no](http://interaksjoner.no) kan man slå opp interaksjoner som legemidler kan ha med hverandre. Dette er et godt hjelpemiddel for oss leger/medisinstudenter og bør brukes aktivt.

## KILDER

1. [http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Klassifisering/Hva\\_er\\_et\\_legemiddel/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Klassifisering/Hva_er_et_legemiddel/Sider/default.aspx)
2. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/20022003/otprp-nr-27-2002-2003-/7/14/2.html?id=171559>
3. <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/s%C3%B8ker/+%2Beuropeiske/160637#i263985>
4. <http://legehandboka.no/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/depresjoner/depresjon-3118.html>
5. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>
6. Videbech P, Kjølbye M, Sørensen T, Vestergaard P: Psykiatri- En lærebog om voksnes psykiske sygdomme. FADL's forlag, 4.utgave 2010
7. WHO Geneva 1992: ICD-10 Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer. Gyldendal Norsk Forlag, 15.opplag 2010.
8. Kringlen E: Psykiatri. Gyldendal Norsk forlag, 10 utgave 2011.
9. <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-retningslinjer-for-diagnostisering-og-behandling-av-voksne-med-depresjon-i-primer--og-spesialisthelsetjenesten/Sider/default.aspx>
10. <http://legehandboka.no/skjema-kalkulatorer/kalkulatorer/psykiatri/montgomery-and-aasberg-depression-rating-scale-madrs-3271.html>
11. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5648&MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:0:0&MainLeft\\_5648=5544:56672:1:5647:7:0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:0:0&MainLeft_5648=5544:56672:1:5647:7:0:0)
12. <http://www.mayoclinic.com/health/ssris/MH00066>
13. Lingjerde O: Psykofarmaka, medikamentell behandling av psykiske lidelser. Høyskoleforlaget, 5.utgave 2006.
14. <http://www.apotekhjelm.no/nettbutikk/display.aspx?menuid=15&prodid=1804>
15. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barette E-P, Foppa I, Basch S, Bent S, Boon H, Ernst E: St.Johns wort: A systematic review of adverse effects and drug interactions for consultation psychiatrist. Psychosomatics 44:271-282, 2003
16. Hennessy M, Kelleher M, Spiers J, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely F: St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: Implications for drug interactions. British Journal Clinical Pharmacology. 2002; 53(1): 75-82.
17. <http://www.apotek1.no/produkter/hypericum-stada-30-kaps-379992p>
18. Bennet Da, Phun L: Neuropharmacology of St.Johns wort (Hypericum). Ann pharmacother 1998; 32:1201
19. Müllwe WE, Singer A: Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituents of hypericum extract. Pharmacopsychiatry 1998; 31 Suppl 1:16.
20. Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T, Dinda K, Brinckmann J, Wollschlaeger B: St.Johns wort Hypericum perforatum L. The ABC Clinical Guide to Herbs. American Botanical Council, Austin 2003
21. [http://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-st-johns-wort?source=search\\_result&search=st.johns+wort&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-st-johns-wort?source=search_result&search=st.johns+wort&selectedTitle=1~150)
22. [http://snl.no/.sml\\_artikkel/HAMD](http://snl.no/.sml_artikkel/HAMD)
23. kilde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880930/>
24. Friede M, Heinecke H-H, Freudenstein J: Differential therapy of mild to moderate depressive episodes (ICD-10 F32.0; F 32.1) with St.Johns wort. Pharmacopsychiatry 2001; 42 Suppl1: S38-S41.

25. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M: Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St.johns wort): randomized controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005, 330-503.
26. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser K: Efficacy of St.Johns wort extract WS 5570 in major depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of psychiatry*; 2002; 159, 8.
27. Hypericum Depression trial study group: Effect of Hypericum perforatum (St.Johns wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287: 1807-1814.
28. Shelton R, Keller M, Gelenberg A, Dunner D, Hirschfeld R, Thase M, Russel J, Lydiard R: Effectiveness of St.Johns wort in major depression- A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1978-1986.
29. Rapaport M, Nierenberg A, Howland R, Dording C, Schettler P, Mischoulon D: The treatment of minor depression with St.John´s wort or citalopram: Failure to show benefit over placebo. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45:931.
30. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson R: Rang and Dales´s pharmacology, Elsevier 7th. edition. 2012.
31. Mannel M: Drug interactions with St.John´s wort. Mechanisms and clinical implications. *Drug safety* 2004; 27 (11): 773-797.
32. <http://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/legemidler/johannesurt-4342.html?page=5>
33. Butterweck V, Schmidt M: St.Johns wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* (2007) 157/13-14: 356-361.
34. [http://www.diakonsyk.no/modules/module\\_123/proxy.asp?D=2&C=894&I=7625](http://www.diakonsyk.no/modules/module_123/proxy.asp?D=2&C=894&I=7625)
35. <http://www.lommelegen.no/artikkel/johannesurt>
36. <http://www.nifab.no/faktaark/johannesurt/>
37. <http://www.uib.no/isf/utposten/2000nr5/utp00517.htm>
38. <http://informahealthcare.com.proxy.helsebiblioteket.no/doi/abs/10.1517/17425255.2012.680886>
39. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/20022003/otprp-nr-27-2002-2003-/7/14/3.html?id=171560>
40. <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/160637#i263981>
41. <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88526>
42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880930/>
43. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>
44. <http://www.felleskatalogen.no/medisin/>
45. <http://www.psyktest.no/898/bdi-ii>